

ヒト乳腺上皮培養単層膜を介した薬物の輸送特性に関する検討

○木村聡一郎¹、堀井徳光¹、上田秀雄¹、小林大介²、森本雍憲²¹城西大・薬、²城西大・薬、TTS技術研究所

【目的】薬物の乳汁移行性に関する情報は少ない。乳汁移行性の指標として乳汁対血漿中薬物濃度比 (M/P) が報告されており、Atkinsonらは、乳汁中への薬物の移行を受動拡散のみに従うと仮定し、物理化学的パラメーターを用いたM/P予測法を確立した。¹⁾しかし、乳汁移行への能動輸送の関与が示唆され、受動拡散を前提とした予測には限界がある。そこで、我々は、授乳期乳腺機能を反映し、能動輸送系を発現したヒト乳腺上皮培養細胞系を確立した。²⁾今回、その培養細胞系を用いて、薬物の血液-乳汁間の輸送過程への輸送担体の関与、および、血漿および乳汁の生理的pH条件下でのM/Pについて検討した。

【方法】培養は、前年会にて報告したように行い、3回のトリプシン処理により能動輸送系を発現した細胞 (3-t-HMEC) を用いて単層膜を形成し、輸送実験を行なった。モデル薬物としてアテノロール、シメチジン、ベラパミルを用い、アピカル (a) およびバソラテラル (b) コンパートメントのpH値を7.4としたpH勾配非存在下、およびaおよびbコンパートメントのpH値をそれぞれ乳汁 (7.2) および血漿 (7.4) のpH値とした生理的条件下で、aからb方向 (a-b) およびbからa方向 (b-a) への輸送を評価した。評価には、内部標準 (パラセルラーマーカー) としてのマンニトールに対するモデル薬物の透過係数の比 ($P_{app} \text{ ratio}$)、およびflux ratio ($P_{app} \text{ ratio}_{(b-a)} / P_{app} \text{ ratio}_{(a-b)}$) を用いた。

【結果】シメチジンは、pH勾配非存在下でa-b輸送がb-aより有意に高かった (1.01 ± 0.047 vs. 0.86 ± 0.024 , $p < 0.05$)。しかし、生理的pH条件下では、非存在下と異なりa-bよりb-aが有意に高く (0.85 ± 0.033 vs. 1.31 ± 0.26 , $p < 0.05$)、そのときのflux ratioは1.54だった。アテノロールおよびベラパミルでは、pH勾配非存在下でa-bとb-aの間に有意差は観察されず ($p > 0.05$)、両薬物のflux ratioはそれぞれ0.96および0.95だった。また、アテノロールのpH勾配非存在下および生理的条件下との間でa-bおよびb-aをそれぞれ比較すると、aコンパートメントのpH変化はa-bのみに影響を及ぼし、pHの上昇に伴ってその輸送が有意に増大した ($p < 0.05$)。しかし、ベラパミルではpHの変化は影響しなかった。アテノロールおよびベラパミルの生理的条件下でのflux ratioは、それぞれ1.21および0.95だった。

【考察】pH勾配非存在下で輸送方向性が観察されたシメチジンでは、乳腺上皮を介した移行に輸送担体が関与しているが、アテノロールおよびベラパミルのflux ratioがほぼ1であることから、それらの移行には輸送担体が関与していないと考えられた。生理的条件下では、興味深いことにシメチジンの輸送方向性がpH勾配非存在下と異なり、分子型濃度の変化以外に何らかのpH依存的な輸送担体の関与が推察され、詳細な検討が必要であると考えられた。また、それぞれのflux ratioよりアテノロールおよびシメチジンは乳汁中へ移行しやすく、ベラパミルは移行しにくい薬物であると考えられた。

1) Atkinson et al., *Clin. Pharmacokinet.* 18; 151-167 (1990).

2) Kimura et al., *Arch. Pharm. Res.* (Accepted), 2005.